Vorübergehender Diabetes bei Carcinom des Pancreas.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin

verfasst und einer

hohen medizinischen Fakultät

der

kgl. bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Hermann Krieg,

approbierter Arzt aus Deuchelried.

MÜNCHEN, 1904.

Kgl. Hofbuchdruckerei Kastner & Callwey.

Vorübergehender Diabetes bei Carcinom des Pancreas.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin

verfasst und einer

hohen medizinischen Fakultät

der

kgl. bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Hermann Krieg,

approbierter Arzt aus Deuchelried.

MÜNCHEN, 1904.

Kgl. Hofbuchdruckerei Kastner & Callwey.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität München.

Referent

Herr Obermedizinalrat Prof. Dr. v. Bollinger.

Dem Andenken

meiner teuren Eltern

sowie

meinem lieben Bruder Joseph

in Dankbarkeit gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552301_0185

Vorübergehender Diabetes bei Carcinom des Pankreas.

Die Kenntnis ursächlicher Beziehungen von Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse zur Zuckerharnruhr reicht weit über hundert Jahre zurück.

Aeltere Angaben von Haller schon weisen darauf hin, dass die Hunde nach Pankreasexstirpation unter den Erscheinungen des Diabetes (scil. vermehrten Hunger und Durst) zu Grunde gegangen seien.

Der erste gut untersuchte Fall von schwerem Diabetes mit Pankreaserkrankung wurde von Cowley 1788 veröffentlicht; der Sektionsbefund lautete dabei auf Pankreassteine und Pankreasatrophie.

1833 folgten ähnliche Mitteilungen von Bright, Lloyd und Elliotson.

Als Ursache des Diabetes wurde die Pankreaserkrankung zum erstenmale mit Bestimmtheit von Bouchardat angesprochen im Jahre 1875; (er selbst behauptet, dies schon in einer älteren Arbeit vom Jahre 1851 getan zu haben).

Lancéreaux erklärt in seinem Werke: Notes et Reflexions sur un cas de diabète sucré avec altération du pancreéas (Bulletin de l'académie de médicin II. série, VI., 46., 1877), die Pankreaserkrankung sei die Ursache des mageren (im Gegensatz zum fetten) Diabetes; seine Behauptung stützte sich auf zwei eigene Beobach-

tungen, auf die schon erwähnten früheren Veröffentlichungen und auf die Mitteilungen ähnlicher Fälle von Frerichs (1860) und von v. Recklinghausen (1864).

Wenige Jahre nach dem Erscheinen des Lancéreaux'schen Werkes finden wir dieselbe Ansicht vertreten in einer Arbeit von Lapierre (Thèse de Paris 1879) und von Baumel (Montpellier médical 1881, 1882, 1889).

Auf Grund dieser Veröffentlichungen wurde der Bedeutung des Pankreas in der Pathogenese des Diabetes melitus von den Klinikern und Pathologen mehr und mehr Beachtung geschenkt.

Die Physiologen jedoch versagten dieser Bedeutung des Pankreas für die Entstehung des Diabetes durchaus die Anerkennung; hatte doch Claude Bernard gezeigt, dass nach Unterbindung des Ductus Wirsungianus kein Diabetes auftrete. Auch legten er und später auch Schiff dar, dass selbst eine durch Fettinjektion zustande gebrachte Atrophie des Pankreas keinen Diabetes machte. Nach verschiedenen Versuchen von Claude Bernard galt die vollständige Exstirpation des Pankreas (beim Hunde) für unausführbar.

Da gelang es im Jahre 1889 den beiden Forschern v. Mering und Minkowsky, das Pankreas beim Hunde vollständig zu entfernen, worauf ausnahmslos richtiger, schwerer Diabetes eintrat. Damit war das Bestehen eines ursächlichen Zusammenhanges zwischen Funktionsstörungen des Pankreas und dem Auftreten des Diabetes melitus bewiesen.

Die weitere Bearbeitung des grossen Fundes hat in der Hauptsache Minkowsky durchgeführt.

Die Veranlassung zu dieser kurzen Abhandlung gab ein Fall von Pankreascarcinom mit vorübergehendem Diabetes.

Es sollen hier im Besonderen die Möglichkeiten einer Erklärung des im Verlaufe der Erkrankung eingetretenen Verschwindens des Diabetes erörtert werden.

Krankengeschichte.

Frau K. St., 67 Jahre, Privatiere, stand seit dem Jahre 1890, also seit 14 Jahren in Beobachtung ein und desselben Arztes. Sie nahm während dieser Zeit ärztliche Hilfe in Anspruch hauptsächlich wegen neuritischer Zustände in den Beinen, die in den ersten Jahren der Erkrankung der Patientin das Gehen nahezu unmöglich machten. Es handelte sich hiebei um trophoneurotische Störungen auf Grund allgemeiner Atheromatose, die sich unter dem reichlichen Gebrauch von Jodkali im Laufe der Jahre wesentlich besserte.

An interkurrierenden Erkrankungen litt die Frau zu wiederholtenmalen, so im Jahre 1889 und 1891 an schwerer Influenza.

Am 22. März 1904 wurde die Rubrikatin wegen heftiger Schmerzen im rechten Hypochondrium bettlägerig. Die vorgenommene Untersuchung ergab nichts Positives, ausser einem Zuckergehalt des Harnes von 4,2%, festgestellt durch Gärungsprobe.

Am 30. März 1904, also 8 Tage nach der neuerlichen Erkrankung stellten sich Erscheinungen von schwerem Ikterus ein. Gleichzeitig verschwand der Zuckergehalt des Harnes vollständig. Unter der üblichen Therapie (Karlsbader Salz, Eunatrol, Diät, hydropathische Anwendungen) blieben sich die krankhaften Zustände gleich bis zum 22. April 1904, an welchem Tage sich die Schmerzen immer mehr gegen das Zwerchfell zu einstellten. Die vorgenommene Untersuchung an diesem und den folgenden Tagen ergab eine zunehmende Vergrösserung der Leber. Von jetzt ab war auch ein deutlicher Tumor in der Pankreasgegend zu fühlen. An dieser Stelle war nun die grösste Druckempfindlichkeit vorhanden. Die Untersuchung des Kotes ergab den gewöhnlichen Ikterusstuhl, beim Aufweichen der Kotmassen mit Aether zeigte sich hoher Fettgehalt.

Am 7. Mai 1904 stellten sich die ersten Erscheinungen der Gallensäurevergiftung (Cholaemie) ein: Ziehen in den Armen und Beinen, reiffömig um den Kopf ziehende Schmerzen, vorübergehendes Gelbsehen; von jetzt ab trat auch häufiger Erbrechen auf, und die Nahrungsaufnahme minderte sich mehr und mehr.

Vom 8. bis 9. Mai 1904 trat Schwellung der Knöchelgegend und Ascites auf. Ab und zu hatte die Patientin Halluzinationen.

Am 21. Mai stellten sich unter Fiebererscheinungen Symptome einer Pneumonie ein.

Am 23. Mai 1904 trat Benommenheit des Sensoriums (Hirnoedem), am 24. Mai 1904 abends 7 Uhr Exitus letalis ein.

Der Sektionsbefund[1]) lautet:

Frau K. St., 65 J., seziert am 25. Mai 1904.

Kleine, senile, weibliche Leiche. Fettpolster reichlich; Haut überall zitronengelb verfärbt.

In der Bauchhöhle $^1/_4$ l gelbliche Flüssigkeit.

Die Leber überragt in der Mammillarlinie zwei Finger breit den Rippenbogenrand. Zwerchfellstand rechts: unterer Rand der 4. Rippe, links: unterer Rand der 5. Rippe. Die Rippenknorpel sind verkalkt.

Beide Lungen sind gebläht, ziemlich gross; an der Spitze findet sich beiderseits eine leichte narbige Verdickung. Von der Schnittfläche fliesst überall sehr reichliches, gelblich gefärbtes, feines, schaumiges Sekret, das besonders stark im Unterlappen der rechten Lunge ist. Einlagerungen fehlen. Aus den durchschnittenen Bronchien quillt reichliches, eitriges Sekret. Die Lungengefässe sind leer. In der linken Lungenwurzel findet sich eine kirschgrosse, vollständig verkalkte Lymphdrüse.

Das Herz ist etwas vergrössert und sehr schlaff. Das subepikardiale Fettgewebe sehr reichlich. Die Muskulatur ist durch dasselbe besonders rechts vollständig verdrängt. Auf der Innenseite des rechten Ventrikels sind Fettträubchen noch unter der Innenhaut deutlich zu sehen. Die Herzmuskulatur ist überall sehr schlaff, von gelbroter Farbe, sehr brüchig. Klappenapparat überall ohne besonderen Befund, nur die Aortenklappen sind etwas verdickt.

---

*) S. J. 497, 1904, patholog. Institut.

Aorta thoracalis verdickt, mit deutlichen Längsstreifungen.

Die Milz ist vergrössert. Auf der Schnittfläche von dunkelschwarzer Farbe; sehr blutreich. Zeichnung verwaschen.

Leber vergrössert, von grünlicher Farbe, ziemlich derber Konsistenz. Gallengänge stark ausgedehnt. Die ganze Leber ist durchsetzt von bis pflaumengrossen, derben, gelblichen Knoten. In der Gallenblase zähe, schwarze, ziemlich dicke Galle.

Im unteren Teil des Ductus choledochus findet sich ein 2 cm breites, weissliches Band, in dessen Bereich die Schleimhaut stark verdickt ist, und so zu Verlegung des Ganges führte. Dieses Stück der Schleimhaut ist fest adhaerent an dem stark vergrösserten Kopf der Bauchspeicheldrüse. Auf dem Schnitt durch diesen scheint das ganze Gewebe in Krebsmassen aufgegangen zu sein. Von der normalen Struktur ist nichts mehr zu sehen. Die Konsistenz ist wesentlich derber als normal. Grössere und kleinere Knollen von gelblicher Farbe sind in derbes Bindegewebe eingelagert.

Magen und Darm ohne besonderen Befund.

Beide Nieren sind klein, atrophisch, mit reichlichem Fett im Hilus, von gelbbrauner Farbe, etwas derber als normal.

Die Gefässe der unteren Extremität sind stark verdickt und verengt.

Anatomische Diagnose:

Carcinom der Bauchspeicheldrüse mit Ein-

bruch in den Gallenausführungsgang (Ductus choledochus).

Nebenbefunde:

Gallenstauung. Multiple Metastasen in der Leber. Hochgradiger Ikterus. Lungenemphysem und -oedem. Eitrige Bronchitis; verkalkte Lymphdrüse an der Lungenwurzel. Fettherz; Sklerose der Aorta und der peripheren Arterien.

Mikroskopischer Befund:

Ein Stück aus dem Pankreaskopf: Der Pankreaskopf zeigt eine sehr starke bindegewebige Induration. Das Bindegewebe ist ziemlich zellarm, sehr faserreich. Vom Bindegewebe werden zahlreiche Inseln von Fettgewebe umschlossen; die Fettzellen zeigen teilweise bräunlich-gelbliche Pigmentierung. Das ganze Gewebe ist durchsetzt von in Haufen angeordneten epithelialen Zügen, die zum Teil solide Balken darstellen, zum Teil mehr drüsenähnlichen Charakter haben, mit zentralen Hohlräumen.

In diesen drüsenähnlichen Gebilden ist das Epithel sehr stark gewuchert und bildet vielfach mehrschichtige Epithelreihen, die das Lumen sehr stark verengern und so einen kontinuierlichen Uebergang zu den soliden Zellzapfen bilden. Die aus carcinomatösen Zügen bestehenden Haufen scheinen ihrer Lage nach den Acini des Pankreas zu entsprechen.

Diagnose:

Carcinoma scirrhosum mit Resten von adenocarcinomatösem Typus.

Vor der Besprechung der einzelnen möglichen Ursachen des Aufhörens des Diabetes in unserem Falle erscheint es notwendig, einen Ueberblick über die jetzt herrschenden Theorien der Beziehungen zwischen Pankreasfunktion und Diabetes vorauszuschicken.

Schon geraume Zeit vor den beweiskräftigen Experimenten von v. Mering und Minkowsky wurde auf Grund gewisser klinischer Erfahrungen, die einen Zusammenhang zwischen der Funktion der Bauchspeicheldrüse und der Zuckerharnruhr erschliessen liessen, nach Erklärungen gesucht, welche diese Beziehungen deuten sollten. So stellten Bouchardat, Popper und Zimmer verschiedene Hypothesen auf, die jedoch hier als reine Spekulation ohne jede experimentelle Grundlage billig übergangen werden können.

Erst v. Mehring und Minkowsky konnten auf Grund des von ihnen erbrachten Beweises des Zusammenhangs der Pankreasfunktion und des Diabetes, und gestützt auf eine Reihe von Tierexperimenten, die Erklärung der Tatsache durch Aufstellung einer Theorie versuchen. Sie geben zwei Möglichkeiten und legen diese dar in der Alternativhypothese:

1. Entweder häuft sich im Organismus nach der totalen Pankreasexstirpation etwas Abnormes an, d. h. das Pankreas hat in der Norm die Aufgabe, eine sich bildende schädliche Substanz zu zerstören, oder

2. es fällt eine normale Funktion aus, d. h. das Pankreas hat in der Norm die Aufgabe, den Zuckerverbrauch zu regeln.

Die erste Hypothese hat nun Minkonsky selbst wieder zurückgezogen auf Grund späterer Versuche und nur mehr an der zweiten festgehalten.

Es ist jedoch noch nicht zu entscheiden, welche von beiden Ansichten die richtige ist. Dass die eine oder die andere der beiden Möglichkeiten zutreffe, dafür spricht die Tatsache, dass die Hyperglykaemie (und die Glykosurie) erst einige Stunden nach der totalen Pankreasexstirpation bemerkbar werden; es kann dies ebenso gut seine Erklärung darin finden, dass sich die schädigende Substanz erst in wirksamer Menge ansammeln muss, wie dadurch, dass zunächst noch ein gewisser Vorrat der für den Zuckerstoffwechsel unentbehrlichen Substanz zur Verfügung steht. Die meisten Autoren neigen heutzutage der Ansicht Minkowskys zu, dass im Pankreas etwas produziert wird, was bei dem Zuckerverbrauch im Organismus mitwirkt, und dass die Ursache des Auftretens von Diabetes nach totaler Exstirpation des Pankreas in dem Aufhören dieser Funktion begründet ist.

Diese Funktion des Pankreas hat man als „innere Sekretion" bezeichnet. (Hansemann nennt sie: positive Funktion.)

Nach den Versuchen von Thiroloix und Minkowsky ist diese innere Sekretion von der Saftsekretion des Pankreas unabhängig.

Die Ursache des Pankreasdiabetes ist also durchaus nicht in dem Fehlen des Pankreassaftes im Darm zu suchen, denn die Unterbindung des Pankreasganges ruft keinen bleibenden Diabetes hervor; auch handelt es sich nicht um einen Einfluss des Pankreas, der an die Lage dieses Organs in der Bauchhöhle gebunden ist, denn Minkowsky (und nach ihm Hédon und Thiroloix) haben gezeigt, dass ein verlagerter Pankreasrest, ein ausreichend grosses Stück der Drüse ausserhalb der Bauchhöhle unter die Haut des Tieres eingepflanzt, den Diabetes mit voller Sicherheit verhindert; dies ist auch dann der Fall, wenn die Saftsekretion des verlagerten Drüsenstückes vollständig aufhört. Ein Fall von Thiroloix zeigt ausserdem, dass bei intakter Saftsekretion des implantierten Drüsenstückes schwerer Diabetes auftrat, da nämlich ein Teil des Drüsengewebes dieses Stückes cystisch degeneriert war.

Es handelt sich also um eine Wirkung des Pankreas auf den Zuckerstoffwechsel durch sogenannte innere Sekretion, welche von dem Andauern oder Aufhören der Saftsekretion des Pankreas vollständig unabhängig ist.

Dies ist für das Verständnis der ganzen Pankreas-Diabetesfrage von grosser Wichtigkeit.

Dass eine solche „innere Sekretion" des Pankreas den Zuckerverbrauch nicht nur beim Tiere (bei Hunden, Katzen, Kaninchen, Vögeln), sondern auch beim Menschen regelt, darüber sind sich die Forscher auf diesem Gebiete heute ziemlich einig.

Eine grosse Verschiedenheit herrscht jedoch in den Ansichten über die Natur dieser „inneren Sekretion“ und die Art ihrer Wirkung.

Auf Grund zahlreicher Untersuchungen wurden hierüber verschiedene Hypothesen aufgestellt, namentlich von französischen Forschern.

Die bestersonnene hiervon erheischt eine ausführliche Darlegung; es ist dies die

1. Hypothese von Lépine:

„Im normalen Pankreas wird ein „glykolytisches Ferment“ erzeugt, welches vom Pankreas in die Lymphe und in das Blut gelangt, in welchem es in den weissen Blutkörperchen enthalten ist. Durch den Einfluss dieses Fermentes kommt der Verbrauch des Zuckers in den Geweben zustande. Fehlt dieses Ferment durch Ausfallen der entsprechenden Pankreasfunktion, so entwickelt sich Hyperglykaemie und Diabetes.“

Schon Claude Bernard war es bekannt, dass der Zuckergehalt des Blutes nach dem Aderlass abnimmt. Lépine bezeichnet diesen Vorgang als Glykolyse und führt ihn auf die Gegenwart eines Fermentes zurück, dessen Hauptmenge[1]) im Pankreas produziert wird.

Das glykolytische Vermögen des Blutes hat nun Lépine in Gemeinschaft mit Barral dadurch nachgewiesen, dass sie den Zuckergehalt in zwei Blutportionen bestimmten, deren eine unmittelbar nach dem Aderlasse, die zweite nach einstündigem Verweilen im Brutofen bei 37° C.

[1]) Lépine hält es für möglich, dass geringe Mengen dieses Fermentes auch in anderen Organen produziert werden.

untersucht wurde, wobei sich in der zweiten Portion eine Abnahme des Zuckers fand. (Um dem Einwande zu begegnen, dass etwa vorhandenes Glykogen in Zucker übergeführt werden und so die Resultate fälschen könnte, wurde eine dritte Portion des Blutes behufs Zerstörung des glykolytischen Fermentes zunächst auf 54° C. erhitzt und im Brutofen 1 Stunde stehen gelassen; der Zuckergehalt änderte sich nicht; daraus konnte das Fehlen von Glykogen erschlossen werden.)

Die Tatsache einer im Blute statthabenden Glykolyse war nach diesen Untersuchungen nicht mehr zu bezweifeln. Es fehlte nur noch der Nachweis, dass diese Zerstörung des Zuckers durch ein Ferment vermittelt werde und nicht eine postmortale Erscheinung sei.

Lépine's Beweis der Fermentnatur des die Glykolyse vermittelnden Körpers war zunächst ein indirekter. Er zeigte einerseits, dass ein Erwärmen des Blutes auf 54° C. genüge, die Glykolyse zu verhindern, dass andererseits aber, wie bei anderen Fermenten, niedere Temperaturen den Eintritt der Glykolyse verzögern, dass sie bei 50—52° C. am intensivsten ist.

Dass dieses Ferment nicht postmortal entstehe, gehe daraus hervor, dass Injektion einiger Tropfen von sterilisiertem Oele in den Ductus Wirsungianus, Durchschneidung und Reizung der Pankreasnerven genügt, um eine Steigerung des glykolytischen Vermögens des Blutes hervorzurufen.

Auch Signorini fand, dass das Pankreas ein erhöhtes glykolytisches Vermögen besitze;

ferner erklärte auch Manson Sympson auf Grund seiner Versuche, dass Pankreasextrakte glykolytisch wirken; durch Aufkochen verloren seine Extrakte ihre Wirksamkeit.

Es schien fast, als stände diese so wohlfundierte Theorie dem vollen Beweise nahe; doch wurde ihr durch eingehende Versuche anderer Autoren die feste Basis entzogen.

Die schwerwiegendsten Bedenken gegen Lépine's Theorie erhob Seegen, indem er zeigte, dass der Vorgang der Glykolyse nicht als vitaler aufgefasst werden könne. Denn Chloroform, welches das Leben der Zellen vernichtet, lässt die Glykolyse unbeeinflusst; Durchleiten von Luft durch faules Blut bei erhöhter Temperatur veranlasst erhöhte Zuckerzerstörung; die Glykolyse nach der 2. und 3. Stunde nach der Blutentnahme ist höher als in der ersten Stunde, sie nimmt also in jener Zeit zu, in welcher die Lebensbedingungen des Blutes immer schlechtere werden.

Insbesondere Collenbrander erbrachte den Beweis, dass die Glykolyse mit dem postmortalen Zerfall weisser Blutkörperchen im engen Zusammenhang stehe, indem die Injektion von Blutegelextrakt, welche die Leukozyten konserviert, im Gegensatz zu anderen die Gerinnung hemmenden Stoffen die Zuckerzerstörung hindert.

Diese Tatsachen vermochten wohl, ein spezifisches glykolytisches Vermögen des Blutes in Frage zu stellen. Nach Spitzer scheint es sich bei dem Zuckerverbrauche im Blute um eine mehr oder weniger allen Geweben zukommende

Fähigkeit, als Sauerstoffüberträger zu wirken, zu handeln.

Auch von A. Katz wurde die Lehre vom „glykolytischen Fermente“ erfolgreich angegriffen. Doch gelang es Lépine, einen Teil der erhobenen Einwände zu eliminieren, indem er in neuer Zeit den Angriffspunkt des glykolytischen Fermentes nicht mehr ins Blut, sondern in die Gewebe verlegte; dadurch erscheint, wie Minkowsky sagt, die Annahme eines solchen Fermentes „nicht mehr unmöglich“; jedoch steht der zwingende Beweis hiefür noch aus.

Die 2. Hypothese von Chauveau und Kaufmann nahm eine Vermehrung der Zuckerbildung in der Leber an. Diese Theorie glaubte zur Erklärung des Zustandekommens des Pankreasdiabetes stets nervöse Einflüsse heranziehen zu müssen. Sie liess sich nicht aufrecht erhalten, da von Seegen und besonders von Minkowsky ihre Grundlage angefochten wurde; letzterer bewies sicher, dass beim Pankreasdiabetes keine Vermehrung der Zuckerproduktion, sondern eine Störung im Verbrauche des Zuckers stattfinde.

Die 3. Hypothese von den Brüdern Cavazzani erklärt das Zustandekommen des Diabetes nach totaler Pankreasexstirpation durch Veränderungen in der Leber. Gegen diese Theorie sprechen die sicheren Ergebnisse der Pankreastransplantation.

Keine dieser Hypothesen kann also den berechtigten Einwänden standhalten. Die wahrscheinlichste von allen, die von Lépine, ist nicht genügend sichergestellt.

Wir wissen also nur, dass das Auftreten des Diabetes durch den Ausfall einer besonderen, der „inneren Funktion" des Pankreas zustande kommt, und weder durch Nervenläsionen,[1]) noch durch den Wegfall der äusseren, d. h. der digestiven Funktion des Pankreassaftes, veranlasst wird.

Ueber die Natur dieser „inneren Funktion" des Pankreas ist man bisher noch völlig im Unklaren.

In dem Falle K. St., der dieser Abhandlung zu Grunde liegt, wurde am 22. März 1904 anlässlich der ziemlich plötzlichen Erkrankung der Patientin die Harnuntersuchung vorgenommen und ein Zuckergehalt von 4,2% durch Gärungsprobe festgestellt.

Am 30. März 1904, also 8 Tage später, war der Zucker im Harn vollständig verschwunden.

Wie lange dieser Diabetes bestanden hatte, lässt sich nicht bestimmen; doch darf man annehmen, dass er schon einige Zeit vor der ersten Harnuntersuchung vorhanden war; allerdings dürfte dieser Zeitraum auch nur ein kleiner sein, denn die Symptome des Diabetes, besonders die Vermehrung der Harnmenge und das Auftreten intensiven Durstgefühles sind meist dem Kranken so auffällig, dass er nicht lange zögert, ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen.

---

[1]) Nervenläsionen bei der Totalexstirpation hönnen nicht die Veranlassung des Pankreasdiabetes sein, denn bei partieller Exstirpation der Drüse tritt trotz Nervenläsionen kein Diabetes auf, auch nicht bei totaler Exstirpation mit folgender Transplantation eines Stückes der Drüse.

Wie kommt es denn aber nun, dass in unserem Falle von Pankreascarcinom dieser Diabetes plötzlich aufhörte?

Die Ursachen dieses Sistierens der Zuckerausscheidung können

1. innerhalb des Bereiches der Funktionen des Pankreas zu suchen sein, oder
2. ausserhalb desselben liegen.

1. Wenn auch nach der vorausgegangenen Darlegung der Theorien und festen Sätze der Pankreas-Diabetesfrage fast überflüssig, erscheint es doch geboten, der Klarheit halber einen Einwand vorweg abzulehnen.

Es könnte nämlich die Ansicht bestehen, dass es sich in unserem Falle um eine vorübergehende Unwegsamkeit des Hauptausführungsganges des Pankreas oder des accessorischen Ausführungsganges handelte, wodurch der Einfluss des Pankreas auf den Zuckerstoffwechsel für die Zeit der Unwegsamkeit des Ganges gestört worden sei, analog dem Auftreten und Verschwinden des Ikterus bei zeitweiser Verstopfung des Gallenganges durch einen Gallenstein. Diese Ansicht wäre jedoch in keiner Weise stichhaltig, denn es handelt sich, wie im Vorausgehenden genügend betont wurde, bei der Einwirkung des Pankreas auf den Zuckerstoffwechsel um eine innere Sekretion, die von der Saftsekretion des Pankreas vollständig getrennt ist, und sogar an aus der Bauchhöhle entfernten, unter die Haut eingeheilten Stücken des Pankreas ihre diabetesverhindernde Wirkung äussert.

Dieser Tatsache könnte noch entgegengehal-

ten werden, dass gerade die Steinbildung in den Ausführungsgängen am häufigsten von allen Pankreaskrankheiten als Ursache des Diabetes gefunden wurde. (Hansemann findet unter 72 Fällen in der Literatur 14 solcher.)

Doch ist diesem Einwande leicht zu begegnen, denn in allen diesen Fällen war das ganze Pankreas unter Erweiterung der Ausführungsgänge sehr stark atrophisch (resp. in frischeren Fällen fand sich allgemeine Pankreatitis); es bestand also eine Störung der Funktionen des ganzen Organs, nicht nur eine Verlegung der Ausführungsgänge.

Nachdem einmal Diabetes in der Menge von 4,2% auftrat, dürfen wir annehmen, dass die innere Sekretion des Pankreas aufgehoben war (oder nur mehr in ungenügender Menge stattfand), dass durch die Krebserkrankung das Pankreas ganz oder grösstenteils funktionsuntüchtig war.

Allerdings ist hier noch eine Möglichkeit in Betracht zu ziehen, welche Hansemann zur Erklärung des Ausbleibens des Diabetes bei totaler krebsiger Zerstörung des Pankreas hervorbrachte, dass nämlich auch carcinomatös degenerierte Zellen als Nachkommen der sekretorischen Pankreaszellen die „innere Funktion" des Pankreas übernehmen können, wenn sie auch für die sekretorische Tätigkeit bereits verloren sind. Dieser Erklärungsversuch ist zwar nur eine Hypothese, aber dennoch sehr beachtenswert, denn auch andere Forscher kamen zu ähnlichen Annahmen.

So erklärte Lubarsch analog das Fehlen von Morbus Addisonii bei primären Geschwülsten beider Nebennieren mit dem Persistieren der

„inneren Sekretion“ in den veränderten Zellen der Nebennieren.

Wichtig für die Hansemann'sche Hypothese ist besonders die Beobachtung Naunyns[1]) und anderer, dass in Lebercarcinomen in bereits vollkommen carcinomatös degeneriertem Gewebe noch Gallensekretion stattfinde.

M. B. Schmidt[2]) fand sogar unzweideutige Zeichen von Gallenabsonderung in einem nach Lebercarcinom im Sternum entstandenen metastatischen Krebsknoten.

Diese Möglichkeit einer Uebernahme der „inneren Sekretion“ durch die Krebsparenchymzellen nahm Hansemann jedoch nur für die Fälle von totaler krebsiger Zerstörung des Pankreas mit völligem Ausbleiben des Diabetes an; es hiesse aber ins Unsichere gehen, wollte man auf Grund dieser ganz unbewiesenen Ansicht Hansemanns für unseren Fall den Schluss ziehen, es hätten hier nach dem Auftreten des Diabetes, also nach dem Aufhören der „inneren Funktion“ des Pankreas die Krebszellen erst nachträglich diese „innere Funktion“ der Pankreaszellen übernommen. Es wäre sodann nicht einzusehen, weshalb dies nicht in früheren Stadien geschehen und somit der Diabetes überhaupt verhindert worden wäre.

Das Aufhören des Diabetes in unserem Falle kann also nicht wohl mehr mit einer wiederauftre-

[1]) Naunyn: Entwicklung des Leberkrebses, Reichert und Dubois Archiv, 1866.

[2]) M. B. Schmidt, über Secretionsvorgänge in Krebsen etc, Virchow's Archiv, Bd. CXLVIII.

tenden Funktionsaufnahme des Pankreas in Beziehung gebracht werden, zumal die Krebserkrankung hier im Fortschreiten ihrer zerstörenden Tätigkeit begriffen war.

Es werden daher zur Erklärung für das Aufhören dieses Diabetes Faktoren heranzuziehen sein, die ausserhalb des Bereiches der Funktionen des Pankreas liegen.

2. Es können nun zwei Möglichkeiten in Betracht kommen:

1. können andere Organe vicariierend für die aufgehobene „innere Funktion" des Pankreas eingetreten sein und den Zuckerverbrauch geregelt haben;
2. es kann die Zuckerausscheidung durch Complikationen der Pankreaserkrankung sistiert worden sein.

1. Die Funktion des Pankreas für den Stoffwechsel des Zuckers, durch deren Störung der Diabetes hervorgerufen wird, hält Minkowsky für eine „spezifische" Funktion. Es ist aber nicht erwiesen, dass diese Funktion dem Pankreas ausschliesslich eigen ist; es lässt sich wohl denken, dass auch noch anderen Organen die gleiche Funktion im Zuckerstoffwechsel, nur in viel geringerem Grade, zukommt, so dass der Ausfall ihrer Tätigkeit leicht durch das Pankreas ausgeglichen wird, während sie das Pankreas zu ersetzen nicht die Kraft haben.

1881 erklärte Martinotti, nach der Pankreasentfernung fänden sich in den Lieber-

kühn'schen Drüsen des Darmes Kernteilungen als Zeichen dafür, dass diese Drüsen vicariierend für das entfernte Pankreas eintreten.

Ferner erklären Lépine, de Renzi und Reale die Tatsache, dass bei längerem Bestehen des Diabetes die Intensität der Zuckerausscheidung abnimmt, dadurch, dass sie ein Vicariieren anderer Organe für das Pankreas annehmen. Lépine behauptet, die Glykolyse im Körper werde nicht nur durch das Pankreas vollzogen, sondern die Duodenaldrüsen könnten das Pankreas in seiner zuckerzersetzenden (glykolytischen) Funktion wenigstens teilweise ersetzen.

De Renzi und Reale bezeichneten die Speicheldrüsen als jene Organe, welchen eine diabetesverhindernde Funktion zukomme, da deren Entfernung mitunter Diabetes zur Folge haben könne.

Falkenberg sah nach Exstirpation der Schilddrüse Glykosurie.

Reale und Minkowsky machten Versuche mit Exstirpation sämtlicher Speicheldrüsen bei Hunden und beobachteten, dass häufig nach dieser Operation vorübergehende Zuckerausscheidung bis zu 3% auftrat. Minkowsky wies aber nach, dass die Glykosurie hiebei nie sehr hohe Grade erreichte und auch nie längere Zeit anhielt, woraus er den Schluss zieht, dass die übrigen Speicheldrüsen keinen Einfluss auf die Zuckerzersetzung haben.

Zu derselben Ansicht kam auch Hédon, der bei einem Hunde den Ductus Wirsungianus unterband, den vertikalen Ast des Pankreas ex-

stirpierte und in einer Sitzung alle 8 Speicheldrüsen entfernte; es trat darnach nur eine einen Tag andauernde geringfügige Glykosurie auf.

So stellte nun Minkowsky die Behauptung auf, die übrigen Speicheldrüsen dürfen in ihrer Bedeutung für den Diabetes dem Pankreas nicht an die Seite gestellt werden. Doch kann man es deshalb noch nicht für ausgemacht halten, dass es sich bei diesen Ergebnissen der Exstirpation von Speicheldrüsen nur um jene vorübergehende Glykosurie handelt, wie sie bei Menschen und Tieren nach den verschiedensten chirurgischen Eingriffen zuweilen beobachtet wird. Das Auftreten der Glykosurie nach Exstirpation der Speicheldrüsen ist in seinen Ursachen noch nicht genügend erforscht.

Die Erscheinung, dass bei längerer Dauer des Diabetes derselbe an Intensität abnimmt, glaubt nun Minkowsky dadurch erklären zu können, dass die Ursache in einer Störung der Zuckerproduktion zu suchen sei, „vielleicht auch in einer Zersetzung des Zuckers unter dem Einflusse von pathologischen Vorgängen, z. B. unter der Einwirkung von pathogenen Bakterien". Er weist dabei auf seine Versuche hin, welche zeigen, dass auch jetzt dem Körper zugeführte Dextrose denselben vollkommen unverwertet verlässt. Würde es sich wirklich um eine bessere Funktion der den Zuckerumsatz regulierenden Momente handeln, so könnte ja diese fortdauernde Unmöglichkeit, zugeführten Zucker zu verwerten, keine Erklärung finden.

Nach diesen verschiedenen Ansichten der

Diabetesforscher ist die Möglichkeit einer Einwirkung auf die Zuckerzersetzung von seiten anderer Organe durch eine „spezifische" Funktion derselben eine ziemlich geringe; jedoch ist auch nicht erwiesen, dass ein solcher Einfluss in geringem Grade nicht stattfinden könne.

Für unsere Frage darf aber wohl mit ziemlicher Sicherheit gefolgert werden, dass das Aufhören des Diabetes nicht durch das Eintreten eines anderen Organes für die ausgefallene „innere Funktion" des Pankreas zustande kam.

2. Eine weitere Möglichkeit, das Sistieren des Diabetes bei der Krebserkrankung des Pankreas zu erklären, ergibt sich aus der Annahme, dass die Zuckerausscheidung durch Komplikationen der Pankreaserkrankung verhindert worden sein könnte.

Dieser Annahme liegt die Tatsache zu Grunde, dass komplizierende Erkrankungen zu einer Verminderung des Diabetes bis zum völligen Verschwinden der Glykosurie führen können.

a) Zuerst wäre hier an den Einfluss der Kachexie zu denken.

Wie aus der Krankengeschichte hervorgeht, war die Patientin schon 14 Jahre lang in ärztlicher Behandlung wegen allgemeiner Atheromatose. Der Sektionsbericht bestätigt diese Angabe.

Zu dieser Atheromatose gesellte sich eine Krebserkrankung des Pankreas hinzu.

Solche chronische Erkrankungen, welche neben Diabetes einhergehen, machen sich häufig

in der Weise bemerkbar, dass sie zu einer Abnahme der Glykosurie führen. Es ist dabei gleichgültig, ob die chronische Erkrankung eine Folge des Diabetes ist, oder ob es sich, wie in unserem Falle, um eine Erkrankung handelt, die als Ursache des Diabetes bezeichnet werden darf. Man kann sogar, wenn man die Komplikation des Diabetes mit einer anderen chronischen Krankheit erkannt hat, ziemlich sicher auf einen Nachlass der Zuckerausscheidung d a n n rechnen, wenn der Kranke beginnt, kachektisch zu werden; fast das Gleiche ereignet sich ja bei reinem Diabetes, sobald der Kräftezustand des Kranken erheblich nachlässt.

Das Verschwinden der Glykosurie bei Kachexie erklärt sich in der Hauptsache dadurch, dass das Nahrungsbedürfnis des Kranken abnimmt oder aber die Verdauung (Resorption) erheblich gestört wird, und ausserdem auch der Eiweissbestand reduziert ist.

Diese Störungen der Appetenz und der Resorption pflegen aber immer eine gewisse Zeit vor Eintritt der Kachexie aufzutreten.

Unser Fall, in dem volle Kachexie noch nicht bestand laut Obduktionsbericht, dürfte doch als ein beginnender Nachlass der wichtigsten Funktionen der Nahrungsaufnahme und Nahrungsverwertung, als Fall von v o r s c h r e i t e n d e r K a c h e x i e zu betrachten sein.

Bemerkenswert ist, dass es sich bei dem kachektischen Versiegen der Glykosurie nicht etwa um ein Nierenphänomen handelt (in unserem Falle wäre dieser Einwand berechtigt, da sich laut

Sektionsbericht auch Atrophie beider Nieren ergab), d. h. die Ursache des Versiegens der Glykosurie ist nicht die, dass die Ausscheidung des Zuckers in der Niere Schwierigkeiten findet, denn sonst müsste in solchen Fällen das Blut mit Zucker überfüllt sein (Hyperglykaemie bestehen); dies ist aber nicht der Fall; Hédon und Minkowsky fanden bei ihren Hunden, bei denen der Zucker wegen zunehmender Kachexie oder komplizierender Krankheit aus dem Urin verschwand, den Zuckergehalt des Blutes vermindert oder wenigstens nicht erheblich erhöht.

Unsere Annahme, es könne sich das Verschwinden der Zuckerausscheidung aus der vorschreitenden Kachexie der Patientin erklären lassen, wird gefestigt durch die Angabe von Miraillé,[1]) dass Glykosurie nur in einem bestimmten Stadium von Krebserkrankung des Pankreas vorkomme, um allmählich wieder zu verschwinden.

Insbesondere ist für unseren Fall eine Mitteilung von Courmont und Bret[2]) wichtig:

Sie beobachteten einen Kranken mit Pankreaskrebs, bei dem sie 10 Wochen nach dem Auftreten der ersten Beschwerden 2,6% Zucker im Harn fanden; mit zunehmender Kachexie hörte die Glykosurie bald auf.

Es darf also wohl auch für unseren Fall die

[1]) Miraillé, Cancer primitif du pancréas. Gazette des hôpitaux. 1893. No. 94.

[2]) Courmont et Bret, De la glykosurie daus le cancer primitif du pancréas. Proc. méd. 1894. Zentralblatt für Chirurgie 1894.

Möglichkeit angenommen werden, dass die Ursache des Aufhörens des Diabetes in einem fortschreitenden Verfall der Körperkräfte zu suchen sei.

b) In der Krankengeschichte finden wir die Angabe, der Zuckergehalt des Harns sei gerade mit dem Eintreten des schweren Ikterus verschwunden; es lässt sich demnach auch ein Einfluss dieses schweren Ikterus auf das Aufhören der Glykosurie annehmen.

Die Ergebnisse der Obduktion erklären das Zustandekommen des schweren Ikterus: „Im unteren Teile des Ductus choledochus findet sich ein 2 cm breites, weissliches Band, in dessen Bereich die Schleimhaut stark verdickt ist, was zur Verlegung des Ganges führte. Dieses Stück der Schleimhaut ist fest adhaerent mit dem stark vergrösserten Kopf der Bauchspeicheldrüse. Auf dem Schnitt durch diesen scheint das ganze Gewebe in Krebsmassen aufgegangen zu sein."

Es könnte nun das Zusammentreffen des Versiegens der Glykosurie mit Ikterus aus der durch eine so schwere Komplikation bedingten Abstinenz hergeleitet werden.

Wichtiger aber wohl ist, dass durch den hochgradigen Ikterus die Funktionen der Leber in bedeutendem Grade gestört wurden.

Die Ansammlung der Gallensäuren kann hier, wie sie ihre Wirkung im ganzen Körper äussert, insbesondere auf das Aufhören der Zuckerausscheidung von Einfluss gewesen sein.

Minkowsky erklärte, wie im Vorausgehenden schon einmal erwähnt wurde, die Abnahme des Diabetes bei längerem Bestehen des Leidens sei „durch eine Störung der Zuckerproduktion, vielleicht auch durch eine Zersetzung des Zuckers unter dem Einflusse von pathologischen Vorgängen bedingt"; Caparelli suchte die Ursache für die gleiche Erscheinung in toxogenen Einflüssen.

Aehnlich könnte man in unserem Falle einen verändernden Einfluss der Gallensäuren auf den Glykogengehalt der Leber und der Muskeln, oder auch auf den Zuckergehalt des Blutes annehmen.

A. Katz beobachtete gelegentlich seiner Bekämpfung der Lépine'schen „Theorie von dem glykolytischen Ferment", dass durch Zusatz von Blutgiften, wie taurocholsaurem Natron, eine erhebliche Steigerung der Glykolyse erzielt werde. So betrug z. B. in einem Versuche der percentuelle Zuckerverlust:

in dem unveränderten Blute	17,41 %,
nach Zusatz von taurocholsaurem Natron	30,84 %;

in dem zweiten Versuche:

vor dem Zusatz	20,34 %,
nach dem (gleichen) Zusatz	51,97 %.

Durch die Anstauung der Galle im Körper infolge des hochgradigen Ikterus fand unzweifelhaft eine innige Berührung der Taurocholsäure mit den zuckerhaltigen Geweben und Säften des Körpers statt. Dieser Umstand führt, wenn wir die Wirkungen der Taurocholsäure, die A. Katz an dem extravasierten Blute sah, auch für le-

bende Zellen und für Blut in corpore annehmen, zu dem Schlusse, dass das auffällige Zusammentreffen des Versiegens der Glykosurie mit dem Eintritte des schweren Ikterus seine Erklärung finde in einer starken Erhöhung der Glykolyse durch die Einwirkung der Taurocholsäure der Galle auf den im Körper vorhandenen Zucker.

Es wäre vielleicht der Mühe wert, Untersuchungen anzustellen darüber, ob nicht die bei Pankreasaffektionen häufig beobachteten Fettstühle ohne Ikterus auf einer verminderten Gallenbildung der Leber beruhten. Auf Grund der allerdings nicht erwiesenen Annahme, dass in unserem Falle die vermehrte Gallenansammlung die Glykolyse erheblich steigerte, könnte weiter daran gedacht werden, dass eine solche (aus dem Auftreten der Fettstühle zu vermutende) Verminderung der Gallenbildung im Gefolge einer Pankreaserkrankung vielleicht die eigentliche Veranlassung der mangelhaften Glykolyse und dadurch die Ursache der Glykosurie (des Diabetes) sei. —

Am Schlusse erübrigt mir noch, meinen Dank auszusprechen meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Obermedizinalrat o. ö. Professor Dr. Otto von Bollinger, für die Uebernahme des Referates, sowie Herrn Professor Dr. Dürck, Herrn prakt. Arzt Dr. Lukas in München und insbesondere Herrn Prosektor Dr. Oberndorfer für Ueberlassung des Materials.

Literatur.

An Literatur standen zur Verfügung und wurden teilweise benützt folgende Werke:

1. Orth, spezielle patholog. Anatomie I.
2. Archiv für path. Anatomie, Physiologie und klinische Medizin. Rud. Virchow, I.
3. Nothnagel's spez. Pathologie und Therapie.
   a) Bd. XVIII, II. Teil. Oser, Erkrankung d. Pankreas.
   b) Bd. VII, VI. Teil: Naunyn, Diabetes melitus.
4. Handbuch der Krankheiten des chylopoëtischen Apparates II. Leipzig 1878.
5. Die Inauguraldissertationen über Pankreaskrebs von:
   a) Reinhard, Würzburg 1878.
   b) Gustav Weiher, Greifswald 1881.
   c) Sigm. Lachmann, Greifswald 1889.
   d) Jos. Manhenke, Würzburg 1891.
   e) Georg Kellermann, München 1894.
   f) Albert Schlueter, München 1897.
   g) Otto Erras, München 1899.
   h) Bruno Boye, Kiel 1900.
   i) Gerold v. Germershausen, München 1904.

Lebenslauf.

Ich wurde am 4. Juli 1878 zu Deuchelried in Württemberg geboren als der Sohn des Lehrers Bernhard Krieg und seiner Frau Barbara, geb. Heiss.

Ich besuchte die Volksschule zu Deuchelried i. Württemberg und später zu Ludwigsmoos i. Bayern.

Im September 1890 trat ich in das humanistische Gymnasium St. Stephan zu Augsburg ein, von welchem ich im September 1894 an das humanistische Gymnasium zu Neuburg a. D. übertrat. Dortselbst absolvierte ich am 14. Juli 1899.

Am 23. Oktober 1899 wurde ich an der kgl. Ludwigs-Maximilians-Universität München immatrikuliert und verweilte dort bis zur Beendigung meiner Studien. Am 16. Juli 1901 bestand ich das Tentamen physicum und am 30. Juli 1904 das medizinische Staatsexamen.

Während meiner akademischen Semester hörte ich die Vorlesungen folgender Herren Professoren und Dozenten:

Rückert, v. Baeyer, Graetz, Hertwig, Goebel, Mollier, v. Notthafft, Röntgen, v. Voit, v. Kupffer, v. Bauer, v. Tappeiner, v. Angerer, v. Ziemssen, v. Bollinger, Klaussner, May, Schmitt, von Ranke, Herzog, Klein, Dürck, Amann, v. Winckel, Eversbusch, Posselt, Kopp, Haug, H. Neumayer, Fritz Voit, Salzer, Schönwerth, Schech, Berten, L. Neumayer, Trumpp, Gudden, Gruber, Hecker, Lange, Schlösser.